

## B . 医療関係者の皆様へ

### 1 . 早期発見と早期対応のポイント

重篤な下痢を惹起する薬物としては、抗がん剤、抗菌薬、免疫抑制薬、一部の代謝拮抗剤、一部の消化器用薬などがあげられる。一般に、抗がん剤や免疫抑制薬などは、原疾患の病状が重篤であったり、治療により免疫力の低下がみられたり、高齢者であったりするなど、全身状態が必ずしも良好とは言えない場合に使用されることが多く、下痢による循環動態や電解質の異常をきっかけとして全身状態の悪化を引き起こすことも少なくない。

また、化学療法や造血幹細胞移植を要するような状態では複数の抗がん剤や放射線治療を併用することも多く、それぞれのレジメン毎の特性をよく知り、重篤な下痢を早期に予知・予防するなどの方策が重要である。抗がん剤による治療に関して、American Society of Clinical Oncology(ASCO)の制定した「がん治療に関連する下痢の治療に関するガイドライン」<sup>1)</sup>の推奨ステートメントでは、イリノテカン/フルオロウラシル/ロイコボリン(IFL)レジメンあるいは、その他の強力な抗がん剤治療を行う場合、特に第1クールでの患者の詳細なモニターが重要と記載している。高齢者では少なくとも1週間ごとに消化器毒性(症状や検査データ)をチェックすることが推奨される。

また、過去にがん治療に関連する下痢を経験した患者には、より積極的な対応が必要である。さらに、IFL治療で下痢が発生した場合には、24時間以上下痢などの症状が消失したことを確認するまで、抗がん薬の投与は中止するよう推奨されている。

### 2 . 副作用の好発時期

薬物の種類によるが、一般に投与開始後1~2週間以内に発症するケースが多い。抗がん薬などレジメンを繰り返す投与方法では、1クール目では発症せずに数クール経過後に起こることもある。薬物の特徴に加え、投与プロトコルや組み合わせの違い、投与経路(注射薬か経口薬か)でも発症時期は異なる。

抗がん薬では、投与後早期に発症するタイプがあり、投与中あるいは投与直後に発症する早発型と、24時間以後に発生する遅発型に分類される。

後期発症の下痢とは、投与後 1~2 週間以上たってから発症するタイプの下痢をさす。

フルオロウラシル系の注射薬では投与初期から下痢が発現した場合には重篤化する恐れがある。フルオロウラシルによる下痢は、持続点滴投与よりも急速静注による 1 回大量毎週投与を繰り返した場合に急激で激しい症状をきたす傾向がある。

イリノテカン投与による下痢に関しては、早発性、遅発性の 2 つの機序が考えられている。投与中や直後に発症する早発型の代表薬である。

フルオロウラシルとイリノテカンの組み合わせにおいて高頻度に発現することが知られており、特にフルオロウラシル/ロイコボリンの大量静注を行うレジメンでは重篤な下痢が起こりやすいことが報告されている<sup>1)</sup>。また、このような治療に放射線照射を組み合わせた場合にはさらなる注意が必要である。

シスプラチンなどのプラチナ系では、投与開始後 7~14 日目に発現することが多い。<sup>2)</sup>

葉酸系のホリナートカルシウムでは、ホリナート・テガフル・ウラシル療法の投与開始初期、特に 1 クール目に発現する頻度が最も高いことが知られている。

レボホリナートでは、レボホリナート・フルオロウラシル療法において投与回数に依存して発現頻度が高くなり、4~6 回目に最も高くなることが知られている。

メルファランやボルテゾミブ、エルロチニブ、ゲフィチニブなどでも重篤な下痢の報告があり、通常 2 週間から 1 ヶ月以内の発症が多い。ゲフィチニブでは、76%の患者で最初の治療サイクルで下痢が発症していた<sup>6)</sup>。

ミコフェノール酸モフェチルでは、投与 1~2 週後に起こることが多い。

抗菌薬などでは投与後数日以内の発症が多い。

ミソプロストールでは投与後 1 週間以内の発症が 70%以上と言われており、そのうち 40%は経過と共に自然軽快している。

ジギタリス製剤は中毒症状として発症し、長期にわたり症状が続くこともある。コルヒチンでは、急性期の治療時に急性中毒症状として、コレラ様の下痢を発症することがある。

プロトンポンプ阻害薬(PPI)、NSAIDs では数週間以内の発症が多い。

オルメサルタンでは内服数ヶ月から数年経過してから下痢が出現する。山梔子(サンシシ)を含有する漢方薬で静脈硬化性大腸炎を発症した患者は 90%以上が 5 年以上の服用期間を有しており気づかれにくい。(5-2)

免疫チェックポイント阻害薬による腸炎は発症のピークはイピリムマブで約8週、ニボルマブはおよそ数ヶ月後が多いが大きなばらつきがある。  
(5-3)

	早期発症（～1.2週間）		後期発症（1.2週間～）
	早発型（投与中～直後）	遅発型（24時間～）	
代表薬剤	イリノテカン	イリノテカン 抗菌薬	メルファラン ボルテゾミブ エルロチニブ ゲフィチニブ プラチナ系抗癌剤 プロトンポンプ阻害薬 NSAIDs オルメサルタン 山梔子（サンシシ）を含む漢方薬 免疫チェックポイント阻害薬

### (1) 患者側のリスク因子

一般に、高齢者、腎機能や肝機能障害などがリスク因子と言われている。抗がん剤や免疫抑制薬などを使用する場合には、原疾患あるいは治療薬による免疫不全状態もリスク因子となる。

UDP グルコニル酸転移酵素（UGT1A1）の遺伝子多型は塩酸イリノテカンの代謝に関与しており、それらの遺伝子多型があると副作用のリスクが高まる。投与前に検査し、活性が低下する遺伝子多型を持つ患者へ投与する際は十分な注意が必要である。

### (2) 投薬上のリスク因子

抗がん剤などでは、一般に複数の薬物を組み合わせた形での投与が多い。同系統の薬剤や消化管上皮細胞への障害作用を持つ薬物の同時投与あるいは放射線治療を同時に行っているケース<sup>1)</sup>では注意が必要である。さらに、同一薬物でも、経静脈投与の方が、経口投与より下痢が起こりやすいものもある。また、抗がん剤の投与などで骨髄抑制や免疫抑制が起こっている状態では、菌交代現象が起こりやすいため抗菌剤の併用に関しても注視が必要である。

(3) 患者もしくは家族等の早期に認識しうる症状（医療関係者が早期に認識しうる症状）

通常は、便回数の増加と便性状の変化で始まる。重度の場合には、水様便でしぶり腹となり、トイレから離れられない状況になる。腹痛を伴う場合と伴わない場合がある。粘膜障害を伴うと血便がみられ、血便の程度が強いことは、粘膜の障害が強いことを意味する。

下痢に伴う脱水や循環不全を示唆する症状としては、粘膜の乾燥、皮膚緊張の低下、乏尿や濃縮尿があり、頻脈や血圧低下を呈する。さらに進むと意識混濁（いつもと反応が違う、無気力など）を呈する。

(4) 早期発見に必要な検査と実施時期

最も重要なことは、感染性腸炎や菌交代現象による腸炎との鑑別である。速やかに便培養を行う（抗菌薬などを投与される前が望ましい）、必要ならウイルス学的検査（ノロウイルスなど）を行う。また、偽膜性腸炎（詳細は「偽膜性大腸炎」のマニュアル参照）を疑う場合には、便中 *Clostridioides difficile* 毒素の検査や内視鏡検査を行う。抗菌薬起因性出血性腸炎では、大腸内視鏡で深部大腸の観察が有用である。

重度の下痢では、血液学検査や生化学検査（CRP, BUN, Cr や電解質）を行い、必要に応じて血液ガス検査を行う。

### 3. 副作用の概要

(1) 自覚症状

下痢（便中の水分量の増加）で始まるが、同時に便回数も増加する。重症となると裏急後重（しぶり腹）の状態となり、トイレから離れられなくなる。粘液便になることも多く、時には血液の混入を認めることもある。脱水症状を呈すると口渇、強い倦怠感・脱力感などが起こる。また、電解質異常により手足のしびれ感などを合併することもある。

(2) 他覚症状

下痢に伴う脱水により皮膚緊張の低下・乾燥がみられ、重症になると血圧低下・頻脈などが起こる。通常腸雑音は亢進気味になる。感染を合併した場合は発熱を認める。また、骨髄抑制で出血傾向や易感染症の状態では症状が増悪する。

### ( 3 ) 臨床検査

下痢に特徴的な臨床検査所見はない。重篤な下痢への進展を回避するためには、脱水に伴う電解質や腎機能の変化に注意する。また、炎症反応や白血球数にも注意を要するが、合併した感染や抗がん剤による骨髄抑制の影響なども受けるため総合的な判断が必要である。

### ( 4 ) 画像検査所見

下痢に特徴的な画像所見はない。感染性腸炎（菌交代現象によるものを含む）では起因菌により潰瘍やびらん・発赤などの所見が認められるが、抗がん剤などにより惹起された粘膜障害がある場合では鑑別は容易ではない

### ( 5 ) 病理検査所見

下痢に特徴的な病理所見はないが、感染性腸炎の鑑別（偽膜性腸炎などの菌交代現象を含む）や、粘膜障害の程度を推定する際に補助資料となる。移植後では、移植片対宿主病（GVHD）との鑑別に重要である。

### ( 6 ) 発生機序

抗がん剤に由来する下痢については、コリン作動性による下痢と腸管粘膜障害に基づく下痢がある。は投与後早期に起こるが、は数日以降に起こることが多く、薬物の直接作用や白血球減少に伴う免疫抑制による腸内細菌叢の変化や腸管感染症によるものと考えられている。

抗菌薬による下痢は、大部分が腸内細菌叢の変化や菌交代現象によるものである。投与後数日で発症することが多い。

免疫抑制薬では、免疫抑制による腸管感染・腸内細菌叢の変化のほか、移植後ではGVHDによる腸粘膜障害や血栓性微小血管障害（TMA；免疫抑制薬そのものによる腸粘膜の毛細血管障害）が考えられる。

PPI などでは、顕微鏡的腸炎（collagenous colitis や lymphocytic colitis など）を介しての下痢が起こりうる。ミソプロストール（PGE<sub>1</sub>）による下痢は、小腸に作用し、蠕動運動の亢進や水分吸収阻害によると考えられている<sup>5)</sup>。

コルヒチンでは、微小管の抑制に伴い腸粘膜障害を来す。また乳糖分解酵素の活性低下により小腸の機能が低下し、可逆的な吸収不全の状態になり、下痢をはじめとする腹部症状が出現すると考えられている。また、Na, K-ATPase 活性低下による吸収抑制に加え、C-GMP および Ca を介する水・電解質の分泌亢進も関与している<sup>8)</sup>。

NSAIDs ではプロスタグランジン産生低下に伴う粘膜防御の低下や直接粘膜傷害の関与が示唆されている。

山梔子(サンシシ)を含有する漢方薬の長期服用では、腸内細菌で分解されたゲニピンによる腸間膜静脈硬化症 (静脈硬化性大腸炎)を介しての下痢を来しうる。

経口避妊薬はエストロゲン依存性下痢を来す。

免疫チェックポイント阻害薬は自己免疫関連副作用として下痢や大腸炎を発症することがあり、時に重篤になることもある。

ジギタリス製剤は過剰投与による中毒症状として下痢を引き起こす。

降圧薬であるアンギオテンシン 受容体拮抗薬の一つオルメサルタンでは、小腸絨毛の萎縮を引き起こし、スプレー様の重度の水様性下痢が生じる。

#### 発症機序による分類

腸蠕動運動亢進	抗がん薬 プロトンポンプ阻害薬
腸管粘膜障害	抗がん薬 免疫抑制薬 (血栓性微小血管障害) コルヒチン (微小管の抑制) NSAIDs 免疫チェックポイント阻害薬 オルメサルタン プロトンポンプ阻害薬
腸内細菌攪乱	抗菌薬
水分吸収障害	コルヒチン ミソプロストール

#### (7) 医薬品ごとの特徴

腎移植時などに用いられるミコフェノール酸モフェチルでは、投与1~2週後に起こることが多いが、下痢の原因としてサイトメガロウイルス (CMV) 感染症やGVHDの可能性があり、その鑑別が重要である。この鑑別にはC7-HRPなどのウイルス抗原の検索や内視鏡による病理組織学的検索が有用である。

シロドシンでは、胃・小腸に存在する <sup>1A</sup> 受容体を遮断することによる運

動亢進による下痢と考えられている。本剤は高齢者に投与されることが多いため注意が必要である<sup>7)</sup>。

コルヒチンでは、急性期の治療時に急性中毒症状として、コレラ様の下痢を発症することがある。通常投与量で発生する下痢は減量およびラクターゼの投与が効果的とされている。

#### ( 8 ) 副作用発現頻度

参考1 「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）」を参照

## 4 . 判別が必要な疾患と判別法

### ( 1 ) 判別が必要な疾患

感染性腸炎が最も重要である。

感染性腸炎には、細菌性（病原大腸菌やカンピロバクターなど）とウイルス性（ノロウイルスなど）がある。また、抗菌薬投与後の症例などでは、偽膜性腸炎や出血性大腸炎が問題となる。その他に虚血性腸炎・炎症性腸疾患・顕微鏡的腸炎（collagenous colitis や lymphocytic colitis など）やアミロイドーシスなどが鑑別上問題となる。検査所見で異常がない場合には、過敏性腸症候群との判別が問題となる。

### ( 2 ) 判別方法

臨床経過（合併する症状や流行状況、抗菌薬の服用状況など）は、感染性腸炎の鑑別に重要である。疑われる場合には、培養などの微生物学的検査を行う。CMV感染を疑う場合には、アンチゲネミアや内視鏡下生検組織での病理組織学的所見（核内封入体の証明）やPCRが有用である。また、血便や粘液便を伴う場合には、内視鏡検査を行い炎症性腸疾患との鑑別を行う。顕微鏡的腸炎やアミロイドーシスの鑑別には生検による病理学的検査が必要となる。

## 5 . 治療方法

### ( 1 ) 治療の原則

下痢において、脱水による循環障害や電解質異常、アシドーシスなどに

より緊急対応が必要か否かの判断が最も重要である。次に、原因となる薬物に依りて、下痢以外の副作用の発現の有無を確認する。

治療にあたっての原則は、原因薬物の把握と中止、適切な補液などによる循環動態の安定、電解質異常の補正などを優先する。同時に起こりやすい他の副作用（例えば抗がん剤などでは造血障害など）に関して状態を把握し、適切な対応を行う。消化管の上皮細胞障害を伴うような症例では、下痢の長期化が予想されるため、経管栄養などを必要に応じて選択する。

循環動態や電解質異常を伴わない程度の下痢（あるいはコントロールされた後）ではロペラミドなどの止瀉薬により対症的な治療が行われるが、菌交代現象などの感染の関与が考えられるケースでは止瀉薬の投与は慎重に行う方が良い。

ASCO のガイドラインの推奨ステートメント<sup>1)</sup>としては、グレード1,2の下痢で他の症状がない単純型の症例では保存的治療が選択される。

しかしながら、グレード3以上の下痢あるいは中等度以上のけいれん・グレード2以上の嘔吐・活力低下・発熱・敗血症・白血球減少・血便・脱水などの症状を伴うケースは、合併症例として、より綿密な観察と治療を要する。

## (2) 予防法

ペメトレキセドナトリウムなどの葉酸に関連した代謝拮抗剤では、ビタミンB<sub>12</sub>、葉酸の前投与により下痢を含めた副作用発現率が軽減されることが報告されている（ペメトレキセドナトリウムの添付文書「警告」欄、もしくは文献<sup>9,10)</sup>を参照。）。

メルファランを前処置として用いた造血幹細胞移植の施行に際しては、腹部への追加照射を避ける、抗菌薬の長期投与を避ける等の注意が必要である<sup>11)</sup>。

また、最近高用量のプロバイオティクス投与による腸内細菌叢などの環境の改善が有用という報告もある<sup>12)</sup>。

## 6. 典型的症例

### 【ゲフィチニブ】

50歳代、女性

非小細胞肺癌に対してシスプラチン、ゲムシタビン塩酸塩を併用して、ゲフィチニブ250mg/日の投与を開始した。5日目より中等度の嘔気、嘔吐が出現した、14日目には嘔気、嘔吐が強くなり、さらに水様性下痢が出現した。補液とロペラミド（2mg/日7日間）による治療を開始し20日目に



は下痢は回復した。

#### 【ホリナート・テガフル・ウラシル療法】

60 歳代、男性

直腸癌術後の局所再発と肺・肝転移に対し、ホリナート・テガフル・ウラシル療法（ホリナート：75mg/日、テガフル・ウラシル：500mg/日を開始した。1クール目にグレード2の水様性下痢が出現した。さらに治療を続けたところ2クール目にはグレード3の水様性下痢が発現、脱水傾向も出現したため、休薬および補液、ブチルスコポラミン臭化物、ロペラミド塩酸塩等による治療を行い、数日で下痢はおさまった。3クール目以降はテガフル・ウラシルを400mgに減量にすることにより、治療継続が可能であった。